Istituto Anatomo-Patologico dell'Ospedale Civile di Venezia
diretto dal Primario prof. G. JONA

E S.
78

Dott. RINALDO PELLEGRINI, assistente

Ricerche sulla patologia del sistema cromaffine negli individui affetti da neoplasmi maligni

Estratto dal Periodico Rivista Veneta di Scienze Mediche
Anno XXVII - Fasc. V - 15 Settembre 1910

VENEZIA
TIPOGRAFIA SOCIETÀ M. S. FRA TIPOGRAFI
1910

Istituto Anatomo-Patologico dell'Ospedale Civile di Venezia
diretto dal Primario prof. G. JONA

Dott. RINALDO PELLEGRINI, assistente

Ricerche sulla patologia del sistema cromaffine negli individui affetti da neoplasmi maligni

Estratto dal Periodico Rivista Veneta di Scienze Mediche
Anno XXVII - Fasc. V - 15 Settembre 1910

VENEZIA
TIPOGRAFIA SOCIETÀ M. S. FRA TIPOGRAFI
1910

Negli individui affetti da neoplasmi maligni, si trova spesso pigmentazione della cute (Brault e Schültze).

La tensione arteriosa è in essi particolarmente bassa, « sia per la malattia in sè, sia per le emorragie ch' essa provoca » (Amblard) (1).

I muscoli dello scheletro si fanno ipotrofici, l'altezza della linea ascendente nella contrazione muscolare è assai piccola, l'astenia, l' adinamia, il marasma, raggiungono sovente gradi estremi.

Questi fenomeni sono certamente causati dalla malattia generale; ma, come osservano giustamente Parhon e Gostein (2), non basta constatarlo: bisogna anche vedere il meccanismo con cui essa malattia li ha prodotti.

Ora l'accennato gruppo di fenomeni che si osserva nei cancerosi è quello che costituisce la cosi detta sindrome del Sergent, perchè prima da lui individualizzata: sindrome che si trova riprodotta in molteplici condizioni: nel male di Addison, nella tubercolosi, negli stati cachettici in genere, nell'angioipotonia costituzionale e così via (3).

Il fatto che l'adrenalina (la sostanza secreta dalle cellule feocromiche dell' organismo) ecciti la peristalsi gastro-intestinale, allunghi la durata della contrazione muscolare, aumenti la tensione arteriosa, dia luogo insomma a condizioni affatto

contrarie, e il fatto che si possa riprodurre sperimentalmente il quadro di Sergent (4) negli animali, ablando loro le surrenali, hanno fatto pensare che si tratti di una insufficente funzione di esse, di un *iposurrenalismo cronico*, di una « astenia vitale » (Hornowsky) (5) dovuta alla mancanza od alla deficienza di un potente tonico dell' organismo, l' adrenalina ; in breve, ad una malattia del sistema cromaffine, la cui espressione istologica sarebbe data da una sua scarsa o nulla affinità verso i cromati.

Sarebbe certo avventurato, il voler riferire l' ipotensione e l' astenia che si osservano nei cancerosi, ad una deficenza nella quantità di adrenalina circolante.

Noi ci troviamo probabilmente dinanzi ad un fenomeno complesso, per l' alterazione combinata della funzione di tutte le ghiandole iper-ed ipotensive dell' organismo.

Mi sembra in ogni modo non inutile portare un contributo obbiettivo di fatti riguardo alle surrenali studiando sia per via istologica che per via chimica il comportarsi della midollare negli individui affetti da neoplasmi maligni, come si è fatto per la tubercolosi, la sifilide, e così via.

Le osservazioni in proposito sono poche, isolate, riguardanti singoli casi, o puramente chimiche o puramente istologiche, non quindi complete, come quelle ch' io mi accingo ad esporre.

Ho parlato della midollare soltanto, benchè le cellule feocromiche che hanno in essa la loro massima sede, si trovino in piccola quantità anche altrove: nel plesso subpericardico, lungo l' arteria coronaria, (organo di Wiesel), nell' organo di Zückerland, nella ghiandola carotica, nella ghiandola coccigea di Luska, ecc.

Ma ho limitato alle surrenali le mie ricerche e perchè gli elementi cromaffini sparsi lungo il simpatico, diminuendo continuamente dalla nascita in poi, si riducono a ben trascurabile cosa e perchè in alcuni miei casi i gangli celiaci sono stati invasi dal tumore e perchè finalmente (Kohn) è lungi dall' essere provata l' identità fisiologica e funzionale tra i varii gruppi comaffini dell' organismo, nè è accertata la possibi-

lità di ipertrofie e iperplasie compensative da parte del tessuto cromaffine extracapsulare.

*
* *

Ho raccolto il mio materiale nei mesi d'inverno, potendo così evitare quella che il Sézary (6) chiama « capsulizzazione »: modificazione che consiste nel trovarsi la sostanza midollare disunita dalla corticale in modo che si ha come un corpo straniero libero nella scorza formata da quest'ultimo.

Lo stato cavitario però non è frequente, nonostante il parere in proposito dei più.

Esso è piuttosto in rapporto collo stato della cavità peritoneale (peritonite purulenta, disfacimento di sostanza neoplastica, idrope, etc.) e colla malattia, che colla stagione. Nè mi sembra esatto affermare che la surrenale presenti minor resistenza alla putrefazione degli altri organi ghiandulari.

Il metodo da me seguito è stato questo:

Le sezioni tagliate delicatamente alle due estremità ed al centro di ogni capsula, venivano fissate in liquido di Ciaccio (*) per tre giorni. Poi si passavano per cinqùe giorni in liquido di Müller. Si lavavano indi in acqua corrente per 12-24 ore. L'Hornowsky consiglia un lavaggio di circa mezz'ora (o.c). Ma anche se prolungato non porta danno alcuno, come accade inve talvolta; p. e. col metodo Weigert per la mielina, in cui i sali cromici scompaiono.

Ho potuto esperimentare questo sulle capsule di uno stesso individuo, sottoposte all'azione dell'acqua corrente per un tempo diverso.

Il lavaggio lungo permette una migliore colorazione successiva.

(*) Il liquido di Ciaccio è composto di:

Bicromato K. 5 0[0 gr. 100
Formalina gr. 10
Acido formico goccie 8.

Infine si praticavano i soliti passaggi in alcool, xylolo, paraffina.

Il Grynfelt (7) afferma che in seguito al fissaggio in Müller le inclusioni in paraffina si devono evitare, producendo deformazioni cellulari.

Io non ho mai potuto osservarle; capsule surrenali paraffinate dopo l'uso di altri fissatori (il Zenker p. e.), non mi hanno mostrato differenze a questo riguardo da quelle trattate col liquido di Müller. A queste stesse conclusioni arriva il Melchiorri, (7) confrontando preparati fissati in sali cromici e tagliati per congelazione con altri inclusi in paraffina.

Le sezioni avevano uno spessore costante di otto ·.

La colorazione venne fatta col Gimsa e coll'emallume-eosina. La sostanza cromaffine spicca per una tinta cromica più o meno intensa.

Il Ciaccio (9) ha anni sono emessa l'opinione che nelle cellule midollari si trovino due sostanze; l'una cromaffine, l'altra sideraffine; l'una reagente ai sali di cromo, l'altra al percloruro di ferro.

Il Mulon ha dimostrato l'assoluta identità chimica di esse; ho ritenuto quindi inutile ricorrere anche alla reazione col percloruro di ferro.

Come capsule di confronto mi son servito di quelle tolte a soggetti sani, morti improvvisamente per trauma.

Complessivamente, ho praticato l'esame istologico in ventidue casi.

E ne riassumo assai succintamente i risultati nel seguente specchietto:

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
1 P. M. a. 53	Cancro dell'ovaia.	Denutrizione - Idronefrosi bilaterale - Metastasi retroperitoneale-Trombosi della vena femorale.	destra: distrutta dal tumore sinistra: 10,8	Cellule cromaffini voluminose, ben funzionanti, in parte con grandi vacuoli, in parte abbondanti di sostanza cromaffine.	
2 M. A. a. 45	Cancro retroperitoneale.	Denutrizione - Nefrite subacuta.	18.7.	Nella capsula d. parte della midollare invasa da tumore, parte compressa; pochissima sostanza cromaffine. Nella c. s. in alcune sezioni le cellule sono in degen. torbida, con tinta cromica diffusa, scialba; in altre ben funzionanti, grandi, ricche di adrenalina. La zona in complesso è piccola.	
3 X. a. 64	Cancro del piloro.	Marasma - Metastasi multiple al fegato, milza reni, gangli mammarî ed ascellari.	8	Sclerosi; elementi scarsi. Al centro elementi grandi, ben funzionanti, carichi di sostanza cromaffine, con pochi e piccoli vacuoli. Alla periferia cellule quasi completamente vacuolizzate. Colorito cromico intenso.	
4 M. A. a. 68	Cancro ulcerato del retto.	Modica denutrizione - Miocardite - Ateroma diffuso - Tubercolosi polmonare.	8,9	Zona ampia. Cellule in gran parte funzionanti attivamente, ricchissime di sostanza cromaffine. Poche distese da vacuoli o raggrinzate.	

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
5 G. A. a. 60	Cancro della regione laterale del collo.	Miocardite - Lieve ateroma - Pallore.	12.	Zona ampia. Vicino alla vena centrale cellule ben conservate a protoplasma chiaro senza accenno a reazione cromaffine. Alla periferia lieve sclerosi ed elementi in atrofia. Nelle sezioni di estremità, abbondanti gli elementi ottimamente funzionanti, ricchi di adrenalina.	
6 L. G. a. 48	Cancro della vescica.	Nutrizione discreta - Ipertrofia v. d. - Lieve ateroma - Nefrite purulenta.	19.	Zona non ampia. Elementi piccoli, senza caratteri di attiva funzionalità, ricchi di sostanza cromaffine, separati da gruppi di elementi completamente vacuolari.	
7 S. L. a. 60	Cancro scirroso del piloro.	Cachessia - Cuore piccolo - Lieve ateroma - Nefrite acuta - Fegato grasso.	9,8	Elementi vacuolizzati, compressi da vasi trombizzati, con scarsissima reazione cromaffine; sembra talvolta di trovarsi dinanzi ad un detrito cellulare. Accanto alla vena centrale elementi ipertrofici, attivamente funzionanti, carichi di adrenalina: questi sono pochi.	
8 F. M. a 30	Cancro del collo dell'utero.	Nutrizione buona - Anemia - Aorta ipoplasica 50 m. m.)	21,8	Zona discretamente ampia. In maggioranza cellule atrofiche con poca adrenalina a tinta cromica pallidissima. Elementi piccoli, attivamente funzionanti, carichi di granuli. con pochi vacuoli, vicino alla vena centrale; si trovano anche elementi vacuolizzati.	Metrorragie abbondanti.
9 C. C. a. 60	Cancerosi multipla.	Cachessia - Lieve ateroma - Nefrite mista.		Zona piuttosto ampia. Alla periferia elementi in atrofia semplice, con tinta cromica diffusa, pallida. Al centro elementi meglio conservati con granuli di differenti grandezze, per lo più disposti alla periferia della cellula.	

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
10 M. A. a. 50	Cancro del rene destro.	Nutrizione - scadente - Metastasi multiple		Zona ristretta. Lieve cirrosi Elementi in degenerazione torbida con scarsa reazione cromaffine.	Rapidissima crescita del tumore.
11 M. A. a. 72	Cancro ulcerato dell'esofago.	Marasma - Ipertrofia v. s. - Nefrite interstiziale.	21,2.	Elementi, tranne nelle sezioni di estremità, attivamente funzionanti, ricchi di adrenalina	
12 L. M. a. 60	Cancro del piloro.	Nutrizione buona - Anemia Ipoplasia aortica.	8,4.	Lungo la vena centrale quasi completa mancanza di reazione cromaffine. Altrove, framezzate a pochi elementi in atrofia semplice, cellule attivamente funzionanti, ricche di adrenalina.	Alcoolista - ematemesi
13 N. L. a 67	Cancro del piloro ulcerato.	Denutrizione modica - Pallore - Ateroma diffuso - Lieve cirrosi epatica	12.	Elementi in parte vacuolari, con granuli grossi e discretamente abbondanti. Tinta cromica scialba.	
14 B. C. a. 44	Cancro del piloro.	Marasma - Ipoplasia aortica - Metastasi.	d. 10,3. S. distrutto	Elementi in parte vacuolizzati, senza reazione cromaffine in parte ricchi di adrenalina o con tinta cromica diffusa, scialba.	
15 C. L. a. 62	Cancro del piloro.	Denutrizione profonda - Cuore piccolo - Ateroma.		Elementi il cui protoplasma è in parte vacuolizzato, in parte occupato da granuli. Nelle sezioni di estremitá cellule in atrofia semplice, con tinta cromica diffusa, scialba.	

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
16 B. G. a. 60	Endotelioma pleura sinistra.	Invasione del polmone e metastasi ai gangli della filiera.	12.	Elementi fittissimi, vacuolizzati che nelle sezioni del centro hanno una discreta reazione cromaffina.	Alcoolista.
17 F. G. a. 30	Sarcoma del faringe.	Nutrizione discreta - Metastasi cerebrale e distruzione dell' ipofisi.	19.	Elementi in parte completamente vacuolari in parte contenenti tra i vacuoli gruppetti di granuli e masse cromiche pallidissime.	Epistassi.
18 F. G. a. 59	Sarcoma retroperitoneale.	Cachessia - Distruzione del rene destro.	S. distrutta d. 10.	Elementi cromaffini compressi da elementi neoplastici in vario grado di necrosi, con reazione cromaffine quasi nulla.	
19 V. V. a. 38	Sarcoma al nucleo caudato sinistro.	Nutrizione discreta - Idronefrosi.	18.	Attivamente funzionanti gli elementi, ricchi di adrenalina.	
20 B. V. a. 46	Endotelioma retroperitoneale.	Cachessia - Cuore piccolo - Metastasi multiple.		Idem.	

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
21 G. P. a. 37	Glioma.	Nutrizione discreta - Fegato grasso.	18.	Al centro elementi minutamente vacuolari con tinta cromica diffusa. Le sezioni di estremità mostrano cellule ben conservate, con fini vacuoli, con discreta reazione cromaffine.	

Da questo specchietto spiccano dunque notevoli alterazioni delle capsule, sia macroscopiche che microscopiche. Le prime riguardano il peso, le dimensioni, i rapporti di sviluppo tra corticale e midollare. Circa il peso, le capsule da me osservate, spoglie del loro involucro connettivo grassoso, arrivano attraverso varii valori (in genere sempre piuttosto alti) da un minimo complessivo di otto grammi, raggiunto solo in tre capsule, ad un massimo di ventidue grammi: cifra questa molto elevata, se si pensa che il Testut (10) dà un peso medio di dieci-dodici grammi, il Simmonds di dieci-undici, il Gauffini (11) di otto-dieci grammi: circa le dimensioni, quando le surrenali raggiungano una lunghezza di cinque centimetri, e una larghezza di tre, esse possono già considerarsi voluminose (Boinet). In quasi tutti i mei casi queste dimensioni sono state raggiunte od oltrepassate.

Quanto ai rapporti tra corticale e midollare, in condizioni normali la corticale non supera mai lo spessore di due o tre millimetri; la midollare, da un quarto di mm. in vicinanza dei margini arriva ad un massimo di tre mm. in corrispondenza del centro (Testut, o. c.).

Essa forma circa un terzo della ghiandola (Sappey) (12) e per quanto vada regolarmente crescendo dall' adolescenza alla vecchiaia, non è mai più sviluppata della corticale (Pende) (13).

Invece, io mi son trovato quasi sempre dinanzi a spessori della midollare aumentati, talvolta in modo assai notevole.

Così nei casi 9 ed 11 essa era di nove mm., nel caso 2 di dodici mm., nel caso 13 di dieci mm.

E non solo v'è aumento della midollare, ma anche inversione dei suoi rapporti colla corticale, che è spesso due, tre volte minore della prima; non è raro anche osservare come specialmente nelle fette tolte dal centro quest'ultima possa apparire ridotta a noduletti giallastri seminati nella midollare che occupa pressochè tutta la sezione.

Però in genere anche la corticale, sebbene in misura assai minore, è abbondante, aumentata, intensamente gialla, esuberante, con molteplici noduletti alla superfice, mostrando spesso zaffi che si addentrano nella midollare, in « processo di pro-

pulsione » secondo la frase del Dragonet, con tutti i caratteri insomma di un'attiva funzionalità (Sézary) (14).

Peso, dimensione e spessore, aumentati nella gran maggioranza dei casi, deporrebbero dunque per una notevolissima ipèrepinefria midollare.

*
* *

Ma all' esame microscopico le cose cambiano aspetto.

Intanto, ricordiamo che si possono stabilire come ottimamente funzionanti le cellule cromaffini, quando esse sieno numerose, riunite a gruppo, grandi, globose, con limiti netti, stipate di sostanza cromaffine di colorito assai intenso, (tranne pel piccolo bordo protoplasmatico confinante colla periferia) con pochi o nessun vacuolo, col nucleo grande, poco colorato, polare, disposto per rispetto al fitto reticolo dei vasi, come per rispetto ad un tubo escretore di ghiandole.

Queste condizioni vengono press'a poco raggiunte in taluni dei miei casi (11, 19) Ma poi, noi arriviamo a capsule (e sono la gran maggioranza) in cui, accanto a cellule siffatte sono in prevalenza cellule seminate di fitti vacuoli minuti, che danno ad esse quasi un aspetto criboide, o distese da larghi spazii chiari, d'aspetto vitreo, per completa trasformazione vacuolare del protoplasma, il cui nucleo sta per lo più raccolto ad un vertice; finchè da queste si passa a casi in cui la midollare risulta di cellule piccolissime, sformate, il cui nucleo è in cariolisi od in carioressi, che hanno tinta cromica scialbissima o sono senza accenno alla reazione specifica: reperto che talvolta è attribuibile alla compressione che esercita sulle capsule il tumore, ma che si rinviene anche senza che esista la causa meccanica (casi 2, 7, 10, 18).

I nuclei in generale non hanno subìto variazioni rispetto alle loro forme, mentre rispetto alla loro cromicità (il reticolo cromatico talvolta non scorgendosi più) appariscono come una masserella cromatica compatta.

Io non insisto sul significato che questo reperto può assumere nei miei casi, e per i mezzi di tecnica, adoperati, in-

sufficenti al proposito, e perchè non ostante gli studii del Regaud (15) non è accertato il rapporto tra variazione di cromicità nei nuclei e funzionamento cellulare.

Taluni, nel considerare quei casi in cui la reazione cromaffine non è avvenuta, od è avvenuta solo in parte, potrebbero invocare l'opinione di alcuni vecchi autori che ammetttono la scomparsa relativamente rapida di essa dopo la morte.

Ma qui mi soccorre quanto fu descritto da competentissimi: da Husnot che parlando della midollare nei vecchi, la descrive come ricca di granuli cromaffini; da Hornowsky che nel lavoro citato (pur usando un fissatore non adatto) parte dall'intensità della tinta cromica degli elementi, per ricavar deduzioni circa la funzionalità loro nelle morti da cloroformio: da Parisot (16) che descrive la diminuzione di sostanza cromaffine in casi di diminuzione di pressione dei tubercolosi; da Pende, che nelle figure del suo trattato, in individui morti per cause differenti, disegna la sostanza cromaffine non solo in blocchi, ma anche conservata in granuli.

In generale, per formarsi un concetto dell'adrenalina nella midollare, gli autori preferiscono la via chimica; ma chi si è occupato dell'esame istologico descrive come presente anche nei cadaveri la reazione cromaffine.

Vi è ancora chi dice, che tale reazione non avviene distintamente, sui granuli, ma su tutto il protoplasma, imbevendolo omogeneamente (Diamare, Hornowsky); questo deve secondo Ciaccio in gran parte attribuirsi al fissatore usato, al liquido di Müller che non è sufficentemente energico.

Ma io ho potuto osservare ciò in molti casi, anche dopo l'uso del liquido di Ciaccio; e questa diffusione amorfa della sostanza accadeva in genere proprio là dove la reazione avveniva con tinte più scialbe, dove erano più numerosi e fitti i piccoli vacuoli.

Non saprei ora dire se questo possa assumere un valore speciale, essere interpretato come derivante da una minore resistenza dei granuli, come un segno di debilitata funzione secretoria; ed anche non saprei se il trovarsi di essa presso vacuoli più o meno minuti possa indicare un periodo intermedio

tra elementi in secrezione ed elementi che hanno finito il loro ciclo funzionante, secretorio (vacuolari).

Mi sembra anche poter stabilire che non v' è un rapporto costante tra sostanza cromaffine e conservazione dell'elemento; questo può avere i caratteri di una incipiente degenerazione eppure mostrar evidente, per quanto pallida, la reazione specifica (quasi delle varie attività cellulari essa fosse fra le ultime a scomparire), mentre elementi ben conservati la presentano affetto negativa. Ed è anche notevole che alcune volte le cellule sembrano dissolversi, mettendo in libertà il loro contenuto.

Il Moschini (o. c.) dice che l'intensità cromica è in rapporto col numero dei granuli. Ora ciò non m'è apparso, per chè i granuli sono di differente grandezza, talvolta anche se pochi intensa mente colorati, talvolta anche se molti assai scialbi, pressochè incolori.

E mi pare che la spiegazione non si possa trovare che nella differente quantità di adrenalina che essi contengono, differenza non attribuibile all'influenza di fatti patologici, poichè essa si rinviene anche in condizioni normali (Ciaccio, o. c).

Le modificazioni riguardanti la sostanza cromaffine sono le principali; rari i focolai di infiltrazione; le ectasie vasali, le emorragie, sempre in proporzioni troppo modeste per dar distruzione o compressione di elementi; rarissime poi le sclerosi.

La corticale si mostra per lo più attiva (stato spongiocitario aumentato, incurvamento ad arco dei suoi cordoni, etc.); accanto a focolaî di molto attiva funzionalità se ne trovano talvolta in degenerazione torbida e granulare, molto più frequentemente che non avvenga nella midollare.

La sclerosi, in questa, come vedemmo, assai rara, le ectasie vasali, le emorragie, le infiltrazioni parvicellulari si osservano assai spesso; vi è una relativa indipendenza tra lo stato delle due zone. — Questi brevissimi cenni bastano per indicare lo stato rispettivo dei due strati, che ha specialmente importanza, perchè oggi prende sempre più piede il concetto di una stretta correlazione funzionale tra loro.

*
* *

Stabilite queste modificazioni del tessuto cromaffine, vediamo il meccanismo con cui esse vengono prodotte.

Ricordiamo che i neoplasmi maligni agiscono per tre vie principali:

a) per i loro veleni. Di questi sono state così stabilite sperimentalmente le caratteristiche dal Roger (18):

1) ogni tipo di cancro ha un potere tossico particolare;

2) i cancri sono di tanto più tossici, di quanto più sono molli;

3) la loro tossicità è in rapporto alla loro ulcerazione (Richet);

4) sono fortemente ipotensivi:

b) per le abbondanti emorragie che essi provocano.

c) per via meccanica, distruggendo od impedendo la funzione di organi vitali.

Circa la prima via, i veleni cancerosi, riassuntivamente, agiscono come tossici protoplasmatici e come ipotensivi. Ricerche sperimentali e osservazioni anatomo-patologiche fanno oggi quasi universalmente ritenere che la porzione della capsula surrenale la quale reagisce ai tossici, sieno essi di origine esogena, o d' origine endogena, è soltanto la corticale.

La midollare o non reagisce, o reagendo, nei processi acutissimi, presenta modificazioni vascolari; nei casi più gravi, distruzione di parenchima e diminuzione del potere ipertensivo dell' estratto (Bernard) (18).

Nei processi cronici invece, il connettivo centrale si moltiplica, si verifica la sclerosi e consecutivamente lo strozzamento degli elementi cellulari.

Nei miei casi mancano quasi completamente queste modificazioni; anche la sclerosi si trova in lievissima misura, soltanto due o tre volte. Pare dunque che il sistema cromaffine non risenta dall' azione dei tossici cancerosi altro che un progressivo esaurimento.

Non ho potuto con più minute osservazioni stabilire un

criterio il quale desse qualche differenza nel comportarsi della sostanza cromaffine secondo i varii caratteri istologici dei tumori. Come mutano le loro proprietà tossiche, non è improbabile mutino le loro proprietà ipotensive e quindi la loro azione sulle cellule adrenalogene.

Ma troppe cause si sommano e troppo poco è il materiale raccolto perchè sia il caso di fare accenni di qùesto genere.

Non mi intrattengo sull'importanza che può avere per rispetto al sistema cromaffine la leucocitosi (Hayem, Alexander, v. Mènetrier) che pare sia frequente nei cancerosi.

Gli esperimenti di Loeper et Crouzon in proposito aspettano di venir confermati.

Come mi sembra di non aver dati abbastanza per mettere in relazione la fùnzione antitossica esercitata dall'adrenalina sui prodotti del ricambio (Vassale, Zanfrognini) coll'alterazione che questo mostra nei cancerosi.

Vedemmo come uno dei fenomeni più frequenti nei cancerosi siano le emorragie; istologicamente, sia dal punto di vista sperimentale che anatomo-patologico, esistono sì, osservazioni circa le qualità proliferative delle cellule (Martinotti) nei salassi (19), ma non ne conosco circa la reazione specifica.

Io ho potuto esaminare le surrenali di certa G..., sana, giovane, sgozzata, morta poco tempo dopo del ferimento; le cellule midollari erano quasi tutte in istato vacuolare e il dosaggio chimico rilevò una fortissima diminuzione nella percentuale di adrenalina. Nei casi in cui risultavano in vita emorragie abbondanti e ripetute, ho trovato costante un reperto simile a questo: elementi piccoli, vacuolari, o quasi senza reazione specifica, o, se questa vi era, straordinariamente scialba.

Pareva insomma di trovarsi di fronte ad uno svuotamento della sostanza cromaffine: nessuna capsula di canceroso si presenta così povera d'adrenalina come quella dell'individuo che ha subìte forti emorragie.

Riassumendo, mi pare che questi fattori cui abbiamo accennato in dipendenza diretta del neoplasma si sono riuniti per reagire come stimolo che servisse a provocare quella mag-

gior produzione di adrenalina di cui l'organismo abbisognava; poi oltre un determinato limite, l'esaurimento è cominciato, e sono andate sempre più moltiplicandosi le zone scariche di ogni sostanza cromaffine, gli elementi in cui essa s'è fatta pallida e manchevole, finchè le cellule, soccombendo, sono cadute in degenerazione, in seguito all' esagerato lavoro si sono raggrinzate, trovandosi separate da larghi spazii.

Quest' ultimo fatto non si può certo interpretare secondo il concetto del Gryunfelt, il quale ammette la scomparsa o l' impicciolimento di esse pel loro rompersi e successivo raggrinzarsi.

Il Bonnamour (20) ha già dimostrato che la secrezione si fa per esosmosi, senza soluzione di continuità. Qui avviene l' inverso di quanto avviene nell'attivo funzionamento dove gli elementi sono grandi e globosi; esaurendosi, non essendo più dilatati dal materiale di secrezione, essi si rimpiccioliscono e si ritraggono, finendo per apparire rari e dispersi.

La pseudo-ipertrofia degli elementi data dalla distensione enorme dovuta allo stato vacuoloso ci spiega la pseudo-ipertrofia macroscopica, così in contrasto col contenuto adrenalinico.

Insomma, si avrebbe nei cancerosi una condizione analoga a quella che fu trovata da Battelli e Boatta (21), sperimentalmente e per via chimica, nell' eccessivo lavoro muscolare continuato fino all'esaurimento: un poverissimo contenuto dell'adrenalina nella midollare, tutta ceduta al sangue, onde aumentare l'energia cardiaca e ridare tòno alle pareti vasali.

Tra i singoli casi di cancerosi le cui capsule furono dai varii autori dosate col metodo chimico, vi sono talune differenze: il Battelli ed Paltauf, in un individuo affetto da neoplasma maligno, hanno trovato al dosaggio valori assai bassi; così pure il Commessati (22) in un caso di carcinoma dell'esofago e il Paltauf nei cachettici in genere e nei cancerosi in ispecie mentre il Pancrazio (23) ha notato diminuzione in tre cancerosi, aumento in un quarto, e il Cevidalli reazione media ed intensa in due casi di carcinoma gastrico.

Queste differenze trovano spiegazione nelle mie ricerche istologiche, corrispondendo certo alla diversa intensità con

cui hanno agito i fattori sopraindicati e al diverso periodo di funzionalità ed esaurimento in cui le capsule sono state colte.

E' notevole che, tanto nei lavori citati quanto nei miei casi, sono molto rare le capsule che si mostrano nella prima fase di attiva funzionalità come quelle in degenerazione anche quando l'ipotensione e l'astenia hanno raggiunto gradi estremi. Bisogna dunque ammettere una assai notevole resistenza da parte loro.

*
* *

Passiamo ora a considerare rapidissimamente le cause meccaniche:

I neoplasmi allorchè giungono a farsi strada sino alle surrenali facilmente infiltrano il plesso celiaco e le capsule stesse. Sperimentalmente, nel primo caso (Pende) la midollare della capsula corrispondente presenta atrofia degli elementi cromaffini, caratterizzata da deformazione degli elementi, dall'essere il protoplasma omogeneo, vacuolizzato, con reazione cromaffine poco evidente.

In qualche caso mio, questa condizione s' è avuta, ma contemporaneamente era distrutta anche la capsula.

La distruzione di una capsula surrenale può avvenire quando l'altra capsula si trova in discreta condizione di funzionalità (caso 14). Se l' altra funziona male, possono insorgere fenomeni d'insufficenza capsulare acuta, di cui bisogna tener conto nella causa ultima della morte.

O può il sistema cromaffine trovarsi alterato per la compressione esercitata dal tumore (caso 18), o anche il tumore può inviare nella midollare degli zaffi (caso 2); però la reazione cromaffine, per quanto scialba, si osserva egualmente nelle parti limitrofe.

E finalmente in un caso (7) ho trovato i vasi surrenali trombizzati e la parte di midollare ad essi vicina non mostrava più la reazione cromaffine.

Le cause meccaniche quando per sede o per estensione vengano lese altre ghiandole a secrezione interna, agiscono

indirettamente sul sistema cromaffine; sia che si tratti di ghiandole sessuali, di cui si sa lo stretto rapporto con esso sistema (gravidanza, periodo degli amori, castrazioni, aborti consecutivi ad ablazione delle surrenali, aumento di volume delle capsule e dell'adrenalina al dosaggio dopo l'orchiectomia, etc.); o si tratti di ghiandole iper-o ipotensive, delle quali quella il cui secreto presenta maggiore analogia coll'adrenalina, è la parte infundibulare dell'ipofisi.

L'uno e l'altro estratto s'influenzano reciprocamente ed innalzano la pressione.

A questo proposito è interessante un mio caso, in cui un sarcoma del faringe aveva dato metastasi cerebrali e distruzione dell'ipofisi.

Le capsule s'erano fortemente ipertrofizzate (gr, 19) e si presentavano in avanzato stato di esaurimento; qui, oltre le cause accennate, era probabilmente intervenuta a farsi sentire un'altra causa di iperattività dovuta alla distruzione di una ghiandola ipertensiva, susseguita da esaurimento.

*
* *

Potrebbe venir l'obbiezione che quanto noi abbiamo trovato è attribuibile ad altre condizioni, sieno esse fisiologiche come l'età che in correlazione a fatti morbosi varii.

L'età, infatti, porterebbe modificazioni notevoli: secondo (24) l'Husnot la capsula senile sarebbe in ipertrofia apparente, legata a processi sclerotici, in *cirrosi ipertrofica.*

Altri ritengono più frequente l'atrofia: il Landau (25) dà come costante un'alterazione nel funzionamento dovuto a lesioni vascolari; ma nei miei casi l'età non può aver esercitato influenza notevole, e perchè manca quasi completamente la sclerosi' sua caratteristica, e perchè analoghe modificazioni si notano nei neoplastici giovani; sembrerebbe anzi che l'azione del neoplasma impedisse il manifestarsi della cirrosi.

Nè si può tener conto della geniale ipotesi del Cevidalli, (26) il quale vorrebbe che la povertà di adrenalina capsulare fosse in rapporto colla lunghezza dell'agonia, e perchè lo stesso au-

tore la circonda di ampie riserve, e perchè nei cancerosi, che pure hanno generalmente agonie lunghissime, la midollare può mostrare una attiva funzionalità.

Così si può dire dell'ipotetico rapporto tra ipertrofia e iperplasia midollare da una parte e ateroma, nefrite interstiziale e ipertrofia cardiaca dall'altra, su cui possiamo conchiudere col Maschiafava (28) che è troppo immaturo e che ha troppi fatti e troppe asserzioni contro di sè.

Una certa importanza può invece assumere in determinati casi la così detta angioipotonia costituzionale che secondo il Ferrarini si tradurrebbe in povertà congenita del tessuto cromaffine, poichè spesso (Menetrier) (29) i cancerosi presentano ipoplasìa aortica.

Mi pare dunque che le lesioni descritte nella sostanza cromaffine abbiano la loro massima connessione non con fattori indiretti, ma colla presenza del neoplasma. Il marasma ha però importanza maggiore. Non si può negare che trovandoci noi di fronte ad individui in prevalenza cachettici, anche le capsule surrenali, come ognì altro organo, debbano risentirsene.

In genere però (Pende, Bonnamour, Moschini) è la corticale che è in rapporto coi fenomeni nutritivi attraverso il trofismo nervoso che essa influenza, e nei miei casi, quantunque si rinvengano talora fenomeni degenerativi, di atrofia, non vi è rapporto costante tra marasma e povertà di sostanza cromaffine.

*
* *

Quello ch'io ho visto nei cancerosi è molto simile a quanto si osserva nei tubercolosi; le capsule sono in essi macroscopicamente assai grandi: la midollare assume un alto sviluppo (Pende). Il Parisot descrive così le cellule cromaffini:

Piccole, afflosciate, con pochi granuli, vicine a zone in cui si nota uno sforzo che si traduce per la presenza di cellule in ipertrofia; v'è differenza marcata nella cromicità dei nuclei, modica sclerosi nella midollare, più accentuata nella corticale.

Il Bernard dà (30) press' a poco un reperto analogo; nè è a meravigliarsi di questa simiglianza trattandosi di due malattiè a tipo astenico, ipotensivo; però mentre nei tubercolosi (come ho potuto convincermi) l'elemento vacuolizzato è poco abbondante, nella midollare è assai largamente rappresentato e la sclerosi, quasi assente nei cancerosi, anche se vecchi, si trova, per quanto modica, nei tubercolosi, ciò ch' è certo in rapporto colle proprietà sclerosanti dei veleni tubercolari.

Probabilmente, la minor quantità di elementi degenerati nella midollare dei cancerosi è anche dovuta a una maggior resistenza alle molteplici azioni del cancro, tanto che si potrebbe ripetere ciò che dice il Pende; che il veleno cancerigno ha meno affinità per la surrenale di quel che non abbia il veleno tubercolare.

Assai più marcata è la differenza con la eredo-sifilide, (Petit) (30), in cui vi è costantemente congestione, emorragie, infiltrazione leucocitaria diffusa, degenerazione cellulare, lesioni ipoepinefrica legata a sclerosi, fenomeni tutti che nei cancerosi non si ritrovano o si ritrovano raramente.

*
* *

In una seconda serie di ricerche, ho praticato anche il dosaggio chimico, valendomi del metodo proposto dal Commessati (o c.). Solo, per maggiore esattezza, facevo volta per volta la soluzione tipo di adrenalina, e in luogo della capsula indicata dall'autore, adoperavo pel confronto un colorimetro Gallenkamh-Heenle.

Delle modificazioni che ho praticate al metodo e delle critiche che ad esso si possono fare parlerò più diffusamente in una mia nota di prossima pubblicazione.

Le cifre che ho così ottenuto sono molto inferiori a quelle del Commessati nè so a che attribuire a questa differenza. Chi faccia una soluzione tipo di adrenalina Park-Davis a mmg. 1, o/o in soluzione acquosa, o meglio alcoolica di sublimato, vede un colorito rosso-sangue che non si scorge nelle soluzioni di capsule anche ricchissime di adrenalina trattate col

metodo Commessati, col quale in individui sani, in varie età, morti improvvisamente per trauma, non ho mai ottenuti valori più alti di gr. 0,0007.

I valori presumibilmente normali al colorimetro danno circa gr. 0,0005.

In ogni modo queste differenze, pure enormi, tra i valori miei e quelli di Commessati, hanno un' importanza relativa, perchè i metodi chimici sono tutti così imperfetti che sarebbe erroneo domandare ad esse dei dati non approssimativi, *qualitativi*, sull'intensità della reazione, ma *quantitativi*, esatti; quello che interessa in ogni modo nel caso mio è vedere non la quantità totale di adrenalina dalle capsule, ma il suo aumento o la sua diminuzione rispetto al normale, ciò che, come si vede, è indipendente, (quando si ebbe un termine di confronto sufficentemente esatto) dalle cifre che si ottengono con un metodo o coll' altro. Bisogna però solo per una serie di ricerche, seguirne uno in modo scrupolosamente esatto, per tutti i singoli casi.

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso capsule grammi	Dosaggio chimico gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
1 B. A. a. 79	Cancro ulcerato dell' utero.	Cachessia profonda - Ateroma - Reni grigi.	6,9.	0,00055	Elementi intensamente funzionanti, assai ricchi di sostanza cromaffine.	
2 G. F. a. 65	Cancro ulcerato della vagina e dell' utero.	Nefrite interstiziale.	17.	0,00057	Elementi ben funzionanti, ricchi di sostanza cromaffine. Lieve sclerosi.	
3 S. G. a. 50	Cancro dell'utero e degli annessi.	Nutrizione buona - Tubercolosi polmonare - Nodi secondarii molteplici al fegato ed ai gangli della piccola curvatura.	13.	0,00057	Sclerosi. Elementi ben conservati, con tinta cromica intensa.	
4 M. M. a. 47	Cancro ulcerato dell' utero.	Nefrite mista.	10.	0.00014	Elementi ben conservati ; scarsissima tinta cromica.	Abbondanti metrorragie
5 D. A. a. 48	Carcinoma dell'utero.		12.	0,00014	Elementi fitti, grandi, con pochi vacuoli e scarsa sostanza cromaffine.	Scoli sanguigni da parecchio tempo.

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso capsule grammi	Dosaggio chimico gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
6 S. A. a. 60	Cancro ulcerato dell'esofago.		12.	0,00016	Cellule quasi completamente vacuolari. con grande scarsezza di sostanza cromaffine.	
7 P. V. a.....	Cancro ulcerato del piloro.	Marasma - Pallore - Nefrite sub-acuta.	10.	0,00042	Non eseguito l'esame.	
8 M. M. a. 68	Cancro del fegato (Kg. 4).	Denutrizione - Ateroma - Nefrite interstiziale.	d. 3. s. distrutta	negativo	La scarsezza del materiale non permise ambedue le ricerche.	
9 S. S. a. 49	Cancro del fegato (Kg. 4).	Nutrizione discreta - Nodi metastatici multipli - Ipertrofia v. s. - Nefrite acuta.	13.	0,00020	Elementi ben conservati, in gran maggioranza senza reazione cromaffine.	Alcoolista.
10 S. R. a. 50	Cancro cirrosi del fegato.	Ipertrofia v. s.	14.	0,00035	Cellule in parte con piccoli vacuoli, in parte con sostanza cromaffine pallidissima.	
11 D. G. a. 68	Cancro del fegato.	Modica denutrizione.	10.	non dosabile	Cellule mal conservate, con reazione cromaffine appena visibile.	

Indicazioni	DIAGNOSI		Peso capsule grammi	Dosaggio chimico gr.	ESAME MICROSCOPICO	Dati clinici
12 Z. A. a. 62	Endotelioma dell'ilo p. d.	Ipoplasia cardio - vascolare.		0,00030	Reazione scialba	
13 F. M. a. 60	Sarcomatosi multipla.		14.	0,00009	Elementi col protoplasma in gran parte vacuolare; ad una estremità di esso, qualche cumuletto di sostanza cromaffina	

Da questo specchietto risulta completamente confermato quando ebbimo ad osservare ed a dedurre colla ricerca istologica. Anche qui, da valori adrenalinici assai alti, si arriva a valori bassissimi, tanto che qualche volta il dosaggio non si può fare.

E a questa specie di scala va esattamente parallela, la diminuzione della sostanza cromaffine, indicata dall' esame istologico.

Tra i casi raccolti in questa serie ve ve sono quattro di carcinoma epatico uno dei quali accompagnato da cirrosi; e in tutti, in grado maggiore o minore, eravi colemia. È noto come Bernard e Bigart (31) abbiano dimostrato sperimentalmente che l'intossicazione biliare cronica provoca una ipoepinefria.

Nel valutare la scarsa reazione cromaffine, bisogna tener conto anche di questa condizione, cui non accennamo nei casi precedenti.

CONCLUSIONI

Riassumendo, possiamo dire che ai fenomeni di iposurrenalismo cronico notati in vita nei cancerosi, corrisponde anatomo-patologicamente, una pseudo-ipertrofia della midollare con pseudo inversione dei normali rapporti tra corticale e midollare e una diminuzione più o meno notevole, al dosaggio chimico come all'esame istologico, della sostanza cromaffine.

Tale diminuzione varia a seconda che ai veleni del cancro si uniscono fattori come emorragie od infezioni secondarie o cause meccanice di distruzione, compressione, invasione delle capsule e delle ghiandole a secrezione interna che sono con esse in rapporto diretto od indiretto.

Poichè l'adrenalina agisce come mezzo di rinforzo del simpatico, come angiotonica e miotonica è da ritenersi che, almeno in parte, a una diminuzione dell' adrenalina e ad una lesione

del sistema cromaffine sieno da riferire l'astenia e l'ipotensione dei cancerosi.

— I veleni cancerosi non danno, in questo sistema, luogo ai fenomeni che si avverano in altre malattie tossiche, sieno esse acute o croniche (emorragie, sclerosi, etc.).

— Non ho visto differenze nella quantità di cromaffine a seconda che si trattasse di neoplasmi connettivi od epiteliali e delle varie qualità istologiche di questi.

— Vi è una certa analogia tra l'azione dei veleni tubercolosi e cancerosi, mentre v'è una profonda differenza coi veleni sifilitici.

— La sostanza cromaffine presenta una certa resistenza, dimostrandosi poche volte completamente esaurita anche quando ne sarebbero state molteplici le cause. Lo stesso si può dire del comportarsi sotto le azioni meccaniche, vedendosi spesso frammezzo a zone invase da tumore, altre discretamente funzionanti.

L'ipotensione, in qualsiasi modo provocata, ha invece una assai più grande influenza sulla midollare.

— Le cellule feocromiche presentano ancora una notevole resistenza al marasma non essendovi rapporto diretto tra questo ed il loro stato.

— Anche l'estensione del processo neoplastico non va di pari passo coll'esaurimento cromaffine.

— L'esame chimico corrisponde quasi perfettamente all'esame microscopico.

— La reazione cromaffine è, fino ad un certo punto, indipendente dallo stato di conservazione degli elementi, potendo essa non rinvenirsi in elementi ben conservati ed essere evidente, per quanto scarsa, in cellule in via di degenerazione.

— Non posso confermare quanto avrebbe trovato l'Hornowsky (o. c.), che cioè la prima deficenza di sostanza cromaffine si trovi presso dei vasi centrali; se ho osservato ciò qualche volta, ho altre volte osservato il contrario.

Si può ritenere probabile che i veleni carcinomatosi e altre molteplici cause provocate dai neoplasmi maligni aumentino il bisogno di adrenalina e diano un eccessivo lavoro alle cellule feocromiche, le quali in un primo periodo, provvedono con una maggior secrezione a riattivare il tòno vasale e l'azione cardiaca; mentre nel periodo successivo per la troppa funzionalità, finiscono coll'esaurirsi o degenerare.

*
* *

Ringrazio vivamente il mio Maestro prof. Jona ed il dott. Zatti direttore dell' Istituto chimico dell' Ospedale per l' aiuto di cui mi furono larghi nel corso di queste mie ricerche.

BIBLIOGRAFIA

(1) *Amblard* — La Tension Artérielle.
(2) *Parhon et Gostein.* — Les sécrétions internes. Paris 1909.
(3) *Ferranini.* — Comunicaz. XVI Congresso Medicina Interna. Roma 1906.
(4) *Sergent et Bernard.* — L'insuffisance surrénale. Paris 1903.
(5) *Hornowsky.* — Rércherches sur la pathologie du système chromaffine — Arch. médic, experimentelle 1909, N. 6.
(6) *Sézary.* — Revue de médicine, 10 Giugno 1909. Les caractères macroscopiques des glandes surrènales dans leurs états physio-pathologiques.
(7) *Grynfelt.* — Rercherches histologiques et Anatomiques sur les organes surrénaux des plagiostomes.
(8) *Melchiorri.* — Policlinico sez. medica f. 1, 1908.
(9) *Ciaccio.* — Anatomischer Anzeiger, 1804 N. 9. Sui caratteri citologici e microchimici delle cellule cromaffini,
(10) *Testut.* — Anatomie humaine — Appareil uro-genital.
(11) *Gauffini.* — Alcune particolarità morfologiche e topografiche delle ghiandole surrenali dell'uomo - Arch. Ital. Anat. ed embriologia, 1905.
(12) *Sappey.* — Traité d'Anatomie descriptive, v. 4.
(13) *Pende.* — Patologia dell'apparecchio surrenale e degli organi parasimpatici. Soc. edit. Libraria - Milano.
(14) Les procéssus mécaniques de l'iperépinephrie, (C. R. S. B. 1909).
(15) *Règaud.* — Sur la variation de chromacité des noyaux dans les cellules à fonctions secrètoires. (C. R. S. B. 1902).
(16) *Parisot.* — C. R. S. B. V. 53.
(17) *Moschini.* — Patologia delle capsule surrenali, Pavia 1908 - Atti fond. Cagnola.
(18) *Roger.* — Recherches expérimentelle sur les poisons cancéreux. — Présse Medicale N. 7, 1906.
(19) *Bernard.* — Du rôle des gländes surrénales dans les états pathologìques-Revue de Médicine, 10 Ottobre 1907.

(20) *Martinotti.* — Contributo alla patologia delle capsule surrenali. — Gior. R. Acc. di Torino 1892.
(21) *Bonnamour.* – Études histologiques des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale.
(22) *Battelli e Boatta.* — Influence de la fatigue sur le quautité d'adrenaline existant dans les capsules surrénales.
(23) *Conmessati.* — Dosamenti sistematici della adrenalina surrenale nella patologia dell' uomo. Rivista Critica media 1910 N. 1.
(24) *Pancrazio.* — Tesi di libera docenza, sulle capsule surrenali, (di prossima pubblicazione).
(25) *Husnot.* — Rércherches sur l' évolution histologiques de le glande surrénale chez l' homme.
(26) *Landau.* — Ueber die anatomischen Vëranderungen in den Nebennieren bei Arteriosklerose (Zeitsch. für Klin. Medicin, LXIV, 1907).
(27) *Cevidalli.* — La docimasia surrenale nella medicina foresne — Sperimentale 1909.
(28) *Marchiafaıa.* — Sopra l'artero-sclerosi (Atti della società italiana di Patologia 5ª riunione, Palermo, 1908).
(29) *Ménetrier.* — Il cancro - Unione Tip. Ed., Torino 1910.
(30) *Bernard et Bigart.* — Et. anat. path. des glandes surrénales des tuberculeux. Jour. de phy. et de path. gené. Janvier 1906.
(31) *Petit.* — Des lésions de la capsule surrénale dans la syphylis congénitale th. de Lion 1910.
(32) *Bernard et Bigart.* — Lésions des glandes surrénales au cours de l' intoxication biliare expérimentelle. C. R, Soc. Biol. 27 Mai 1905.